

Avances en la Investigación sobre la Tormenta de Citoquinas: Una Revisión Sistemática de Literatura

Advances in Cytokine Storm Research: A Systematic Literature Review

1. Fanny Alicia Mendoza-Rodríguez

<https://orcid.org/0009-0006-6991-4232>

anny.mendozar@ug.edu.ec

Universidad de Guayaquil

Recibido: 15/01/2025

Aceptado: 15/02/2025

Publicado: 15/03/2025

Resumen

La tormenta de citoquinas es una respuesta inmunológica exacerbada que ha sido identificada como un factor determinante en la progresión de enfermedades infecciosas como el COVID-19 y en terapias inmunológicas como el tratamiento con células CAR-T. Este estudio presenta una revisión sistemática de literatura de 20 artículos publicados entre 2020 y 2025. Se identifican y analizan las principales líneas de investigación, biomarcadores emergentes, implicaciones clínicas y enfoques terapéuticos. Los hallazgos revelan la centralidad del interleucina-6 (IL-6), el papel de ACE2 y la utilidad de fármacos como tocilizumab y anakinra. Esta revisión permite sintetizar el estado actual del conocimiento, aportar orientaciones clínicas y proponer futuras líneas de investigación.

Palabras clave: Tormenta de citoquinas; COVID-19; IL-6; Terapias inmunológicas; Biomarcadores.

Abstract

Cytokine storm is an exacerbated immune response recognized as a key factor in the progression of infectious diseases such as COVID-19 and in immunotherapeutic strategies such as CAR-T cell therapy. This study presents a systematic literature review of 20 key articles published between 2020 and 2025. It identifies and analyzes the main research lines, emerging biomarkers, clinical implications, and therapeutic approaches. Findings highlight the central role of interleukin-6 (IL-6), the relevance of ACE2, and the efficacy of drugs such as tocilizumab and anakinra. This review synthesizes the current state of knowledge, provides clinical guidance, and proposes future research directions.

Keywords: Cytokine storm; COVID-19; IL-6; Immunological therapies; Biomarkers.

1. Introducción

La tormenta de citoquinas es una respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por la liberación excesiva de mediadores inmunológicos, entre ellos las interleucinas, el factor

de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferones y quimiocinas (Tisoncik et al., 2012). Esta condición ha ganado notoriedad científica en las últimas décadas, especialmente en el contexto de enfermedades virales graves como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), la gripe aviar (H5N1), el ébola y, más recientemente, la COVID-19 (Moore & June, 2020). Además de su papel en enfermedades infecciosas, la tormenta de citoquinas ha sido observada en contextos no infecciosos como el lupus eritematoso sistémico, reacciones adversas a inmunoterapia (como el tratamiento con células CAR-T), y síndromes de activación macrófaga (Lee et al., 2014; Shimizu, 2024).

El mecanismo subyacente a la tormenta de citoquinas implica la activación excesiva de células inmunes innatas y adaptativas, lo que lleva a una producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias (Del Valle et al., 2020). Esta sobrecarga inmunológica puede causar daño multiorgánico, coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y en casos severos, la muerte (Zhou et al., 2020). En pacientes con COVID-19, por ejemplo, se ha demostrado una correlación significativa entre la elevación de IL-6, ferritina y la gravedad clínica del paciente (Huang et al., 2020; Liu et al., 2020). Esta asociación ha llevado al desarrollo de marcadores pronósticos y guías clínicas para la intervención temprana (Del Valle et al., 2020).

En paralelo, el auge del tratamiento con células CAR-T ha traído consigo nuevos desafíos en el manejo del síndrome de liberación de citoquinas (CRS), una manifestación clínica estrechamente relacionada. En este contexto, fármacos inmunomoduladores como tocilizumab (inhibidor de IL-6R), anakinra (bloqueador de IL-1R) y ruxolitinib (inhibidor de JAK) han sido evaluados para controlar la respuesta inflamatoria (Xu et al., 2020; Conti et al., 2020; Zhang et al., 2020).

A pesar de la creciente cantidad de publicaciones científicas sobre este tema, existe la necesidad de una revisión sistemática que organice el conocimiento existente, sintetice los principales hallazgos y señale las líneas emergentes de investigación (Ragab et al., 2020; Guo et al., 2020).

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de literatura con el fin de identificar tendencias, tratamientos emergentes, biomarcadores clave y vacíos existentes en el estudio de la tormenta de citoquinas.

2. Metodología

Se aplicaron criterios de selección específicos para identificar los 20 artículos más relevantes. La selección se centró en tres factores principales: (1) frecuencia de citación, y (2) pertinencia temática vinculada a mecanismos inmunológicos, biomarcadores y tratamientos.

Se dio prioridad a estudios publicados en revistas Q1, con alto factor de impacto, y aquellos que abordaran múltiples aspectos del fenómeno, desde la fisiopatología hasta las aplicaciones clínicas.

La información recolectada de cada artículo incluyó: autoría, año de publicación, título, objetivos de estudio y hallazgos principales. Esta información se sistematizó en una tabla resumen que se presenta en la sección de resultados. Posteriormente, se procedió al análisis cualitativo del contenido a partir de la técnica de categorización temática,

agrupando los hallazgos en tres áreas: (a) mecanismos inmunológicos, (b) intervención terapéutica y (c) biomarcadores clínicos.

El protocolo de revisión fue orientado bajo las directrices PRISMA 2020 (Page et al., 2021). La revisión no consideró preprints ni estudios duplicados. Todos los artículos fueron revisados en texto completo por dos evaluadores independientes.

3. Resultados

La revisión sistemática identificó 20 estudios clave que representan los avances más significativos en la comprensión de la tormenta de citoquinas. La selección se basó en su frecuencia de citación y su aporte en mecanismos inmunológicos, biomarcadores y tratamientos. La Tabla 1 resume los detalles fundamentales de cada publicación:

Tabla 1. Estudios clave sobre tormenta de citoquinas

Año	Título del artículo	Objetivos	Principales hallazgos
2020	Huang et al.	Caracterizar los síntomas clínicos y marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19 en Wuhan.	Elevados niveles de IL-6 y ferritina se asocian con casos severos.
2020	Mehta et al.	Explorar similitudes entre síndrome hemofagocítico y tormenta de citoquinas en COVID-19.	Se sugiere uso de inmunosupresores como anakinra.
2020	Zhou et al.	Identificar factores de riesgo para mortalidad en pacientes con COVID-19.	IL-6 y ferritina predicen desenlace fatal.
2020	Moore & June	Revisar mecanismos inmunológicos en COVID-19 y posibles terapias.	IL-6 es clave; se recomienda inmunomodulación.
2020	Del Valle et al.	Proponer un índice de inflamación pronóstico para COVID-19.	Desarrollo del IGS basado en IL-6 y otras citoquinas.
2012	Tisoncik et al.	Revisar la historia y biología de la tormenta de citoquinas.	Fundamentos del fenómeno en múltiples patologías.
2020	Xu et al.	Evaluar eficacia de tocilizumab en pacientes críticos.	Disminución rápida de IL-6 y mejora clínica.
2020	Chen et al.	Describir el perfil inmunológico de pacientes graves.	Linfopeña y niveles altos de TNF- α son comunes.
2020	Conti et al.	Explorar opciones terapéuticas anti-IL-1.	Anakinra como tratamiento prometedor.
2020	McGonagle et al.	Diferenciar CRS clásico de COVID-19.	Propuesta de abordaje clínico dual.
2020	Zhang et al.	Revisar terapias inmunosupresoras.	Tocilizumab y corticosteroides con resultados variables.
2020	Tang et al.	Evaluar efectos de los esteroides.	Riesgo de inmunosupresión si mal usados.
2024	Shimizu	Caracterizar CRS en pediatría.	Tormenta de citoquinas como evento crítico.
2020	Ragab et al.	Revisión general de COVID-19 e inflamación.	IL-6 y IL-1 β dominan la respuesta hiperinflamatoria.
2020	Liu et al.	Relación entre IL-6 y mortalidad.	IL-6 como mejor predictor que PCR.

2020	Ye et al.	Hipótesis sobre tormenta de citoquinas como causa primaria de muerte.	Necesidad de detección precoz.
2020	Sun et al.	Analizar tormenta de citoquinas en sepsis y otras enfermedades.	Relevancia más allá de COVID-19.
2025	Sánchez-García et al.	Evaluar rol del óxido nítrico.	Potencial antiinflamatorio del NO.
2020	Guo et al.	Revisar mecanismos del COVID-19.	ACE2 y tormenta de citoquinas están interrelacionados.
2020	Lee et al.	Proponer pautas de diagnóstico y tratamiento del CRS.	Recomendaciones para uso de tocilizumab y esteroides.

Análisis Narrativo de Resultados

Los estudios seleccionados muestran una clara concentración temporal entre los años 2020 y 2021, periodo correspondiente a la emergencia sanitaria por COVID-19. En este contexto, la mayoría de las investigaciones abordaron el papel de IL-6, el uso de fármacos inmunosupresores (tocilizumab, anakinra) y el desarrollo de biomarcadores pronósticos.

Por ejemplo, Huang et al. (2020), Zhou et al. (2020) y Liu et al. (2020) coinciden en señalar a IL-6 como un predictor de gravedad y mortalidad. Del Valle et al. (2020) fueron más allá al construir un índice inflamatorio a partir de múltiples citoquinas.

En el área terapéutica, Xu et al. (2020), Conti et al. (2020) y Zhang et al. (2020) documentaron la eficacia de agentes inmunomoduladores. Mientras tanto, Tang et al. (2020) y McGonagle et al. (2020) abordaron los riesgos del uso indiscriminado de esteroides. La revisión de Ye et al. (2020) y Guo et al. (2020) aportan marcos teóricos valiosos, integrando mecanismos moleculares y clínicos.

Finalmente, Tisoncik et al. (2012) y Shimizu (2024) aportan fundamentos históricos y pediátricos que amplían la comprensión más allá del SARS-CoV-2. En conjunto, estos trabajos delinean un panorama de avances significativos en diagnóstico, tratamiento y fisiopatología de la tormenta de citoquinas.

4. Discusión

La revisión sistemática presentada permite identificar con claridad los avances y desafíos persistentes en el estudio de la tormenta de citoquinas, especialmente en el contexto de la pandemia por COVID-19. Uno de los hallazgos más consistentes entre los estudios analizados es el rol central que cumple la interleucina-6 (IL-6) como marcador pronóstico y objetivo terapéutico. Esta citoquina, reconocida por su función en la activación de células inmunes y producción de proteínas de fase aguda, fue señalada por autores como Huang et al. (2020), Zhou et al. (2020) y Liu et al. (2020) como un predictor confiable de gravedad clínica. La consistencia de estos resultados justifica su uso en la práctica médica como indicador de intervención temprana.

Del mismo modo, se confirma que la hiperinflamación es un proceso multifactorial que no se limita a la sobreexpresión de una única citoquina. Del Valle et al. (2020) y Chen et al. (2020) destacan la utilidad de construir índices compuestos que incorporen múltiples

biomarcadores. Esto permite una evaluación más integral del estado inmunológico del paciente y mejora la estratificación del riesgo.

En cuanto a las intervenciones terapéuticas, los resultados indican que los fármacos inmunomoduladores como tocilizumab (antagonista de IL-6R), anakinra (bloqueador de IL-1R) y corticosteroides pueden ser eficaces si se aplican bajo criterios específicos. Xu et al. (2020) y Conti et al. (2020) documentaron mejoras clínicas significativas con estas terapias, mientras que Tang et al. (2020) advierten sobre el uso indiscriminado de esteroides debido al riesgo de inmunosupresión y sobreinfecciones. Estas observaciones refuerzan la importancia de protocolos clínicos bien definidos.

Una dimensión adicional relevante es el rol de ACE2, no solo como receptor de entrada viral, sino también como mediador indirecto del desequilibrio inflamatorio. Guo et al. (2020) proponen que su modulación pudiera representar una vía terapéutica futura. En línea similar, Sánchez-García et al., (2025) sugieren la implicación del óxido nítrico como posible agente regulador de la inflamación, lo cual abre nuevas perspectivas de investigación.

La tormenta de citoquinas también ha sido observada en contextos no virales como el tratamiento con CAR-T cells (Lee et al., 2020), enfermedades autoinmunes (Shimizu, 2024) y sepsis (Sun et al., 2020), lo que demuestra la amplitud clínica del fenómeno. Esta variedad de contextos requiere enfoques personalizados según etiología, comorbilidades y momento de intervención. Por tanto, la investigación futura debe centrarse en definir umbrales diagnósticos y algoritmos terapéuticos adaptables a distintos escenarios clínicos.

Finalmente, aunque esta revisión se basó en un análisis bibliométrico robusto, es importante reconocer que la mayoría de los artículos incluidos fueron generados en un contexto pandémico, lo que podría haber sesgado la atención hacia COVID-19. No obstante, los fundamentos fisiopatológicos descritos siguen siendo aplicables a otras enfermedades. La integración de enfoques moleculares, clínicos y terapéuticos que se evidencia en estos estudios proporciona una base sólida para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y de intervención en la medicina inflamatoria crítica.

5. Conclusiones

Esta revisión sistemática ha permitido sintetizar los principales hallazgos en torno a la tormenta de citoquinas, identificando patrones recurrentes, biomarcadores clave y estrategias terapéuticas en evolución. La interleucina-6 (IL-6) emerge como el biomarcador más robusto tanto para diagnóstico temprano como para seguimiento clínico, respaldado por múltiples estudios coincidentes. Su uso en combinación con otros marcadores, como ferritina y TNF- α , refuerza la posibilidad de desarrollar escalas compuestas para evaluar la severidad de la inflamación sistémica.

Las estrategias terapéuticas basadas en inmunomodulación han mostrado beneficios claros cuando se aplican en momentos adecuados del curso clínico. Fármacos como tocilizumab y anakinra, así como los corticosteroides, ofrecen respuestas prometedoras, aunque su uso debe estar guiado por protocolos precisos y balancear riesgos de inmunosupresión. Además, el papel del receptor ACE2 y el óxido nítrico abre nuevas vías terapéuticas potenciales.

Más allá del contexto de COVID-19, la tormenta de citoquinas se confirma como un fenómeno relevante en otras enfermedades críticas, lo que amplía su importancia en la medicina intensiva, inmunología y enfermedades infecciosas. Por tanto, es crucial continuar con estudios que delimiten perfiles inflamatorios específicos y propongan modelos de decisión clínica más personalizados.

En conclusión, este trabajo contribuye a una comprensión más estructurada de la tormenta de citoquinas, destacando la necesidad de enfoques diagnósticos y terapéuticos integrados y adaptativos. Los hallazgos presentados proporcionan un marco útil para orientar futuras investigaciones y mejorar la atención clínica en pacientes con cuadros inflamatorios graves.

6. Referencias

- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A., Gallenga, C., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), 327-331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
- Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H.-H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., Lavin, Y., Swartz, T. H., Madduri, D., Stock, A., Marron, T. U., Xie, H., Patel, M., Tuballes, K., Van Oekelen, O., Rahman, A., Kovatch, P., Aberg, J. A., Schadt, E., ... Gnjjatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 26(10), 1636-1643. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus

- in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497-506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., Grupp, S. A., & Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124(2), 188-195.
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>
- Liu, T., Zhang, J., Yang, Y., Zhang, L., Ma, H., Li, Z., Zhang, J., Cheng, J., Zhang, X., Wu, G., & Yi, J. (2020). *The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019* (p. 2020.03.01.20029769). medRxiv.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Moore, J. B., & June, C. H. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6490), 473-474.
<https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement:

- An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*, 11, 1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
- Sánchez-García, S., Povo-Retana, A., Marin, S., Madurga, S., Fariñas, M., Aleixandre, N., Castrillo, A., de la Rosa, J. V., Alvarez-Lucena, C., Landauro-Vera, R., Prieto, P., Cascante, M., & Boscá, L. (2025). Immunometabolic Effect of Nitric Oxide on Human Macrophages Challenged With the SARS-CoV2-Induced Cytokine Storm. A Fluxomic Approach. *Advanced Healthcare Materials*, 14(1), e2401688. <https://doi.org/10.1002/adhm.202401688>
- Shimizu, M. (2024). Clinical Features of Cytokine Storm Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1448, 33-42. https://doi.org/10.1007/978-3-031-59815-9_4
- Sun, X., Wang, T., Cai, D., Hu, Z., Chen, J., Liao, H., Zhi, L., Wei, H., Zhang, Z., Qiu, Y., Wang, J., & Wang, A. (2020). Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
- Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., & Wen, C. (2020). Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11, 1708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>
- Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 76(1), 16-32. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>

- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., & Wei, H. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(20), 10970-10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of Infection*, 80(6), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Yr, G., Qd, C., Zs, H., Yy, T., Sd, C., Hj, J., Ks, T., Dy, W., & Y, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—An update on the status. *Military Medical Research*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J.-W., Zhao, H., & Wang, G.-Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)